



10	ES	11	45/262	10	A 1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			28 MAR. 1977		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31) NUMERO				
	76 35096		22 de noviembre de 1976		FRANCIA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL DITIEPINO [1,4][2,3-c]PIRROL.

71	SOLICITANTE (S)
	RHONE-POULENC INDUSTRIES

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	22 Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia

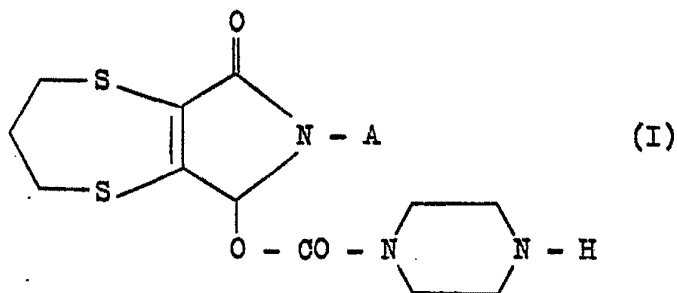
72	INVENTOR (ES)
	Claude JEANMART, André LEGER.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados del ditiepino [1,4]/[2,3-c] pirrol de fórmula general:

5



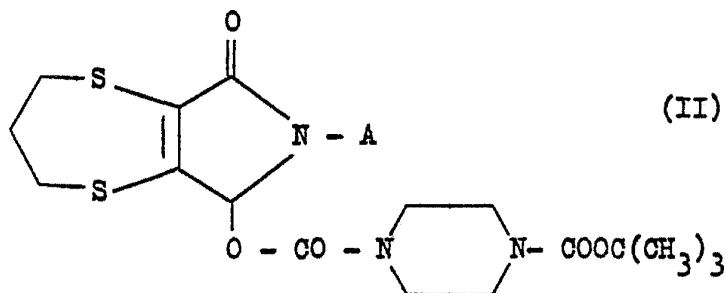
10

sus sales de adición con los ácidos, en la que A representa un radical fenilo, piridil-2, quinolil-2 o naftiridina-1,8 il-2, siendo eventualmente sustituidos estos radicales por un átomo de halógeno o por un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxi cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, ciano o nitro.

15

Según la invención, los nuevos productos de fórmula general I pueden prepararse a partir de un producto de fórmula general:

20



25

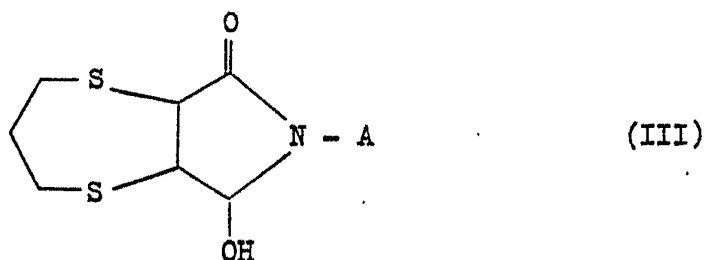
en la que A se define como anteriormente, por tratamiento por medio de ácido trifluoroacético a una temperatura comprendida entre 0 y -10°C.

30

El producto de fórmula general II puede obtenerse por

acción de la clorocarbonil-4 terciobutiloxycarbonil-1 piperacina sobre un producto de fórmula general:

5



en la que A se define como anteriormente.

10

La reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno en presencia de un aceptor de ácido tal como la piridina o trietilamina a una temperatura comprendida entre 0 y 30°C.

15

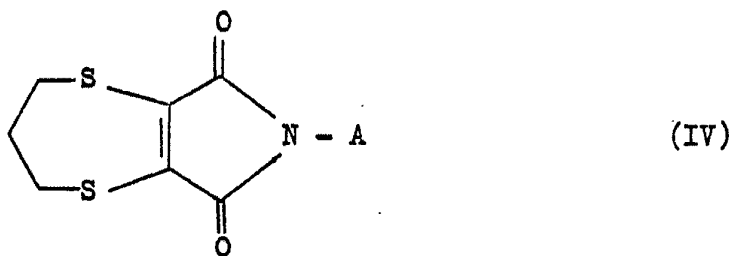
La clorocarbonil-4 terciobutiloxycarbonil-1 piperacina puede obtenerse por acción del fosgeno en solución toluénica a una temperatura próxima de -5°C, sobre la terciobutiloxycarbonil-1 piperacina.

20

La terciobutiloxycarbonil-1 piperacina puede obtenerse por acción del clorhidrato de piperacina sobre azidoformiato de terciobutilo.

El producto de fórmula general III puede obtenerse por reducción parcial de una imida de fórmula general:

25



en la que A se define como anteriormente.

30

Generalmente, la reducción se efectúa por medio de un

borohidruro alcalino operando en solución orgánica o hidroorgánica por ejemplo en una mezcla dioxano-tetrahidrofurano o dioxano-metanol o dioxano-agua o metanol-agua o etanol-agua.

5 La imida de fórmula general IV puede obtenerse por acción de una amina de fórmula general:



en la que A se define como anteriormente, sobre anhídrido del ácido dihidro-6,7 5H-ditiepino-1,4 dicarboxílico-2,3.

10 Generalmente la reacción se efectúa por calentamiento en un disolvente orgánico tal como ácido acético, dimetilformamida, acetonitrilo u óxido de fenilo o una mezcla de estos disolventes en presencia o no de una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida o (dietilamino-3 propil)-3 isopropil-1 carbodiimida.

15 El anhídrido del ácido dihidro-6,7 5H-ditiepino-1,4 dicarboxílico-2,3 puede prepararse por hidrólisis en medio ácido del dihidro-6,7 ditiepino-1,4 dicarbonitrilo-2,3.

20 Generalmente la reacción se efectúa, preferentemente, en ácido sulfúrico aproximadamente 20 N a una temperatura comprendida entre 100 y 125°C.

El dihidro-6,7 5H-ditiepino-1,4 dicarbonitrilo-2,3 puede obtenerse por acción del dibromo-1,3 propano sobre la sal disódica del dimercapto-2,3 maleonitrilo.

25 Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico inerte tal como la dimetoxi-1,2 etano o la dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.

30 La sal disódica del dimercapto-2,3 maleonitrilo puede prepararse según el procedimiento descrito por H.R. SCHWEIZER,

Helv., Chim. Acta., 52, 2228 (1969).

Los nuevos productos de fórmula general I pueden eventualmente purificarse por métodos físicos (tales como la cristalización o la cromatografía).

5 Los nuevos productos según la invención presentan propiedades farmacológicas interesantes. Se muestran particularmente activos como tranquilizantes, anticonvulsivos, descontractivos, e hipnógenos.

10 En el animal (ratón), se han mostrado activos a dosis comprendidas entre 1 y 100 mg/kg p.p en particular en los ensayos siguientes:

- batalla eléctrica según una técnica muy próxima de la de Tedeshi et coll., J. Pharmacol., 125, 28 (1959),
- 15 - convulsión al pentetrazol según una técnica muy próxima de la de Everett y Richards, J. Pharmacol., 81, 402 (1944),
- electrochoque supramaximal según la técnica de Swinyard et coll., J. Pharmacol., 106, 319 (1952),
- mortalidad a la estrichnina según una técnica muy próxima de la de F. Barzaghi et coll., Arzneimittel-Forschung, 23, 683 (1973), y
- 20 - actividad locomotora según la técnica de Courvoisier, Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes - Tours - 8 - 13 junio 1959 y Julou, Bulletin de la Société de Pharmacie de Lille, nº 2, enero 1967, p.7.

25 Presentan por lo demás una pequeña toxicidad; su DL<sub>50</sub> p.o. (ratón) es generalmente superior a 900 mg/kg.

El ejemplo siguiente dado a título no limitativo, muestra como puede ser puesta en práctica la invención.

#### EJEMPLO

30 Se hace reaccionar 50 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoroacético an

hidro, a  $-10^{\circ}\text{C}$ , sobre 11,7 g de (t.butiloxicarbonil-4 piperacini-  
nil-1) carboniloxi-6 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 te-  
trahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol. Se ob-  
tiene así 4,8 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 (pi-  
peracinil-1) carboniloxi-6 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino-  
[1,4][2,3-c]pirrol que funde a  $295^{\circ}\text{C}$ .

El (t.butiloxicarbonil-4 piperacinil-1) carboniloxi-6  
(cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-  
ditiepino[1,4][1,2-c]pirrol puede prepararse de la siguiente  
manera:

A una suspensión de 9,1 g de (cloro-7 naftiridina-1,8  
il-2)-7 hidroxil-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4]  
[2,3-c]pirrol en  $50\text{ cm}^3$  de cloruro de metileno, se añade suce-  
sivamente  $3,5\text{ cm}^3$  de trietilamina,  $50\text{ cm}^3$  de piridina anhidra y  
después a  $10^{\circ}\text{C}$  una solución de 12,4 g de (clorocarbonil-4 piper-  
racinil-1) carboxilato de t.butilo en  $50\text{ cm}^3$  de cloruro de meti-  
leno. La mezcla reaccional se agita a  $20^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas y  
después se diluye por  $150\text{ cm}^3$  de cloruro de metileno. La solu-  
ción orgánica se lava en dos veces por  $250\text{ cm}^3$  en total de agua  
destilada, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapo-  
ra. Después de la recristalización del residuo obtenido en una  
mezcla de  $250\text{ cm}^3$  de etanol y de  $60\text{ cm}^3$  de dimetilformamida, se  
obtiene 6,1 g de (t.butiloxicarbonil-4 piperacinil-1) carboni-  
loxi-6 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,  
8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol que funde a  $221^{\circ}\text{C}$ .

El (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 hidroxil-6 oxo-8  
tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol de par-  
tida puede prepararse de la siguiente manera:

- Preparación de 11,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8  
il-2)-7 dioxo-6,8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino[1,4][2,3-c]

pirrol (p.f. = 288°C) por acción de 8,4 g de amino-2 cloro-7 naftiridina-1,8 y de 9,25 g de (dietilamino-3 propil)-3 isopropil-1 carbodiimida sobre 9,45 g de anhídrido dihidro-6,7 5H-ditiepino- $\left[1,4\right]$ -dicarboxílico-2,3 en acetonitrilo a reflujo.

5                   - Preparación de 1,8 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 hidroxil-6 oxo-8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino- $\left[1,4\right]$ - $\left[2,3-c\right]$ pirrol (p.f. = 242°C) por acción de 0,33 g de borohidruro de sodio sobre 4,6 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-7 dioxo-6,8 tetrahidro-3,4,7,8 2H,6H-ditiepino- $\left[1,4\right]$ - $\left[2,3-c\right]$ pirrol en una mezcla metanol-tetrahidrofurano (1-5 en volúmenes) entre -20 y 2°C.

10                   El (clorocarbonil-4 piperacil-1) carboxilato de t.butilo puede prepararse de la siguiente manera:

15                   - Preparación de 91,0 g de piperacil-1 carboxilato de t.butilo (p.f. = 60°C) por acción de 259,0 g de t.butiloxicarbonilazido sobre 310,0 g de monoclóhidrato de piperacina en una mezcla agua-dioxano (1-2 en volúmenes) a 45°C.

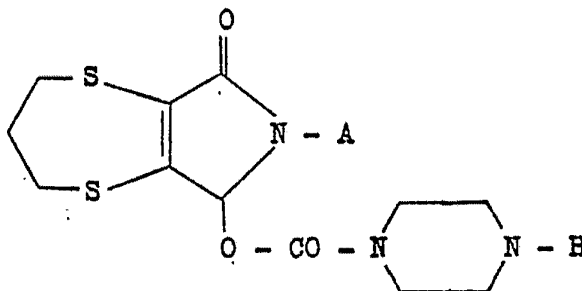
20                   - Preparación de 24,8 g de (clorocarbonil-4 piperacil-1) carboxilato de t.butilo (p.f. = 99°C) por acción de 11,0 g de fosgeno sobre 40,8 g de piperacil-1 carboxilato de t.butilo en tolueno a -5°C.

25                   Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



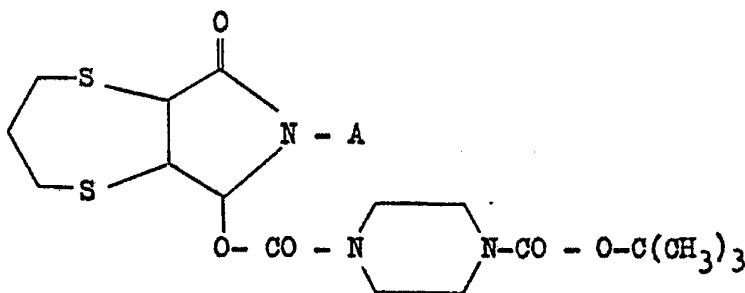
REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol de fórmula general:



10 en la que A representa un radical fenilo, piridil-2, quinolil-2 o naftiridina-1,8 il-2, estando estos radicales eventualmente sustituidos por un átomo de halógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo xilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, ciano o nitro, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido trifluoracético sobre un

15 producto de fórmula general:



en la que A se define como anteriormente.

2ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ditiepino[1,4][2,3-c]pirrol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25

Esta Memoria consta de 7 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

28 MAR. 1977

Madrid  
RHONE-POULENC INDUSTRIES

ACEBO Y ESDE  
Firmado: L. Gastá Fernández

